



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 9/08, 47/12</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/22715</p> <p>(43) 国際公開日 1999年5月14日(14.05.99)</p>						
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04965</p> <p>(22) 国際出願日 1998年11月2日(02.11.98)</p> <p>(30) 優先権データ</p> <table border="0"> <tr> <td>特願平9/302802</td> <td>1997年11月5日(05.11.97)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平10/250009</td> <td>1998年9月3日(03.09.98)</td> <td>JP</td> </tr> </table> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 千寿製薬株式会社 (SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 東山昌代(HIGASHIYAMA, Masayo)[JP/JP] 〒651-2116 兵庫県神戸市西区南別府4丁目366番地の1 208号 Hyogo, (JP)</p> <p>大鳥 聡(OHTORI, Akira)[JP/JP] 〒651-2116 兵庫県神戸市西区南別府4丁目366番地の1 401号 Hyogo, (JP)</p>		特願平9/302802	1997年11月5日(05.11.97)	JP	特願平10/250009	1998年9月3日(03.09.98)	JP	<p>(81) 指定国 CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
特願平9/302802	1997年11月5日(05.11.97)	JP						
特願平10/250009	1998年9月3日(03.09.98)	JP						
<p>(54)Title: SUSTAINED RELEASE EYEDROPS</p> <p>(54)発明の名称 持続性点眼剤</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Sustained release eyedrops containing a <math>\beta</math>-blocker such as carteolol hydrochloride, to which a C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> fatty acid such as sorbic acid has been added so as to enhance the intraocular mobility of the <math>\beta</math>-blocker and improve the retention thereof in the ophthalmic tissues.</p>								

(57)要約

塩酸カルテオロールなどの $\beta$ 遮断薬含有点眼剤に $C_3 \sim C_7$ 脂肪酸（ソルビン酸など）を配合することにより、 $\beta$ 遮断薬の眼内移行性が亢進され、眼内組織での $\beta$ 遮断薬の貯留性が向上される。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	ES	スペイン	LJ	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NO	ノールウェー	ZA	南アフリカ共和国
CM	カメルーン	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	JP	日本				
CU	キューバ	KE	ケニア				
CY	キプロス	KG	キルギスタン				
CZ	チェコ	KP	北朝鮮				
DE	ドイツ	KR	韓国				
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン				
EE	エストニア	LC	セントルシア				
				SE	スウェーデン		

## 明細書

## 持続性点眼剤

## 技術分野

本発明は、 $\beta$ 遮断薬および $C_3 \sim C_7$ 脂肪酸またはその塩を含有してなる点眼  
5 剤に関する。また、 $\beta$ 遮断薬を含有する点眼剤に $C_3 \sim C_7$ 脂肪酸またはその塩  
を配合することにより、 $\beta$ 遮断薬の眼内移行性を亢進し、眼内組織での $\beta$ 遮断薬  
の貯留性を向上させる方法に関する。

## 背景技術

塩酸カルテオロール、マレイン酸チモロールおよび塩酸ベタキシロールなどを  
10 はじめとする $\beta$ 遮断薬は点眼剤として、現在、緑内障の治療薬として使用されて  
いる。しかし、これら点眼剤の主薬（例えば、塩酸カルテオロールなど）は水溶  
性が極めて高い場合が多く、かかる場合には疎水性の高い角膜上皮が眼内移行時  
のバリアとなり、眼圧低下効果を示す十分な眼内移行量を得るためには、高用量  
15 の点眼剤を点眼するか、頻回点眼が必要となる。しかし、 $\beta$ 遮断薬の全身的な作  
用と分離して、眼局所での眼圧低下効果をより多く得、かつその効果を長時間持  
続させるためには、高用量の点眼剤の点眼や頻回点眼するよりも、薬物の眼内移  
行性を高め、かつ眼内貯留性を高めることのほうが望ましい。

かかる観点から、 $\beta$ 遮断薬の角膜透過性を高めるために種々検討がなされ、カ  
プリン酸（ $C_{10}$ 飽和脂肪酸）は、インビトロ実験で、 $\beta$ 遮断薬であるアテノロー  
20 ル、カルテオロール、チリソロールおよびチモロールの角膜透過性を亢進したこ  
と（H. Sasaki ら、Pharm. Research, 12 巻, 8 号, 1146-1150 頁, 1995 年）お  
よびカプリル酸（ $C_8$ 飽和脂肪酸）とチモロールとのイオンペアを家兎に点眼す  
るとチモロールの房水移行量が増大したことが報告されている（M. R. Gasco ら、  
J. Pharm. Biomed. Anal., 7 巻, 433-439, 1989 年）。また、特許番号第 2563336  
25 号には、交感神経 $\alpha_1$ 受容体遮断薬である塩酸ブナゾシンは、カプロン酸、カプ  
リル酸、カプリン酸（ $C_6 \sim C_{10}$ 直鎖脂肪酸）を配合することにより角膜透過性  
を良好にできることが開示されている。

しかし、これらの先行技術文献には、 $\beta$ 遮断薬もしくは交感神経 $\alpha_1$ 受容体遮  
断薬の角膜透過性の亢進や房水移行量の増大が記載されているのみで、眼内組織

での該薬物の貯留時間を長時間延長させる旨のデータや記載は認められない。

- 一方、 $C_6$ 不飽和脂肪酸であるソルビン酸は、静菌効果を有するためコンタクトレンズ用剤の保存剤などとして広く使用されている化合物である。しかし、かかるソルビン酸などの不飽和脂肪酸が点眼により薬物の眼内移行性を亢進させたという報告は認められず、逆に、インビトロ実験で、 $\beta$ 遮断薬であるチリソロールの角膜透過性に影響を与えないことが報告されている (J. Pharm. Pharmacol., 47 巻, 703-707 頁, 1995 年)。また、 $\beta$ 遮断薬の角膜透過性におよぼす $C_3 \sim C_7$ 脂肪酸の影響に関する先行技術文献は見当たらない。

#### 発明の開示

- 10 本発明の目的は、塩酸カルテオロール、マレイン酸チモロールおよび塩酸ベタキシロールをはじめとする $\beta$ 遮断薬の眼内移行性を亢進させるとともに、該薬物の眼内組織での貯留性を向上させる点眼剤を提供することである。

- ここで、眼内移行とは、点眼後の薬物が角膜上皮などを透過し、角膜実質、房水、虹彩、毛様体、水晶体、硝子体および網膜などの眼内組織に移行することをいうものとする。

- 15 本発明者らは鋭意研究をした結果、意外にもインビトロ実験で $\beta$ 遮断薬の角膜透過性促進作用を示さなかったソルビン酸が、インビボ実験では $\beta$ 遮断薬の眼内移行量を亢進させるとともに、眼内組織での $\beta$ 遮断薬の貯留時間を延長させることを見出した。さらに、 $C_3 \sim C_7$ 脂肪酸が $\beta$ 遮断薬の眼内移行を亢進すること
- 20 も見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

- (1)  $\beta$ 遮断薬および $C_3 \sim C_7$ 脂肪酸またはその塩を含有してなる点眼剤、
- (2)  $\beta$ 遮断薬がカルテオロールまたはその塩である上記(1)の点眼剤、
- (3)  $\beta$ 遮断薬がチモロールまたはその塩である上記(1)の点眼剤、
- 25 (4)  $\beta$ 遮断薬がベタキシロールまたはその塩である上記(1)の点眼剤、
- (5)  $C_3 \sim C_7$ 脂肪酸が不飽和脂肪酸である上記(1)～(4)のいずれかに記載の点眼剤、
- (6)  $C_3 \sim C_7$ 脂肪酸が $C_6$ 不飽和脂肪酸である上記(1)～(5)のいずれかに記載の点眼剤、

(7)  $C_6$ 不飽和脂肪酸がソルビン酸である上記(6)記載の点眼剤、

(8)  $\beta$ 遮断薬を含有する点眼剤に $C_3 \sim C_7$ 脂肪酸またはその塩を配合することにより、 $\beta$ 遮断薬の眼内移行性を亢進し、眼内組織での $\beta$ 遮断薬の貯留性を向上させる方法、に関する。

- 5 本発明の点眼剤に使用される $\beta$ 遮断薬としては、例えば緑内障治療薬として使用されているカルテオロール、チモロール、ベタキシロール、ベフノロール、メチプラノロールおよびレボブノロールなどが挙げられる。とりわけカルテオロール、チモロールおよびベタキシロールが好適に使用できる。

- 10 本発明の点眼剤に使用される $\beta$ 遮断薬の製薬学的に許容される塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩および酒石酸塩などの酸付加塩などが挙げられる。これら塩類の中でも、とりわけ塩酸塩、マレイン酸塩が好ましい。

- 15 本発明の点眼剤に使用される $\beta$ 遮断薬またはその塩（以下、単に「 $\beta$ 遮断薬」ということもある）の濃度は、緑内障の程度などによっても異なるが、通常、0.02～3 w/v%、好ましくは0.05～2 w/v%、さらに好ましくは0.1～2 w/v%程度である。

- 20 本発明の点眼剤には、 $C_3 \sim C_7$ 脂肪酸（以下、単に「脂肪酸」ということもある）、好ましくは $C_4 \sim C_6$ 脂肪酸が使用される。また、本発明に使用される脂肪酸は、直鎖あるいは分岐した飽和および不飽和のモノカルボン酸またはジカルボン酸のいずれでもよく、例えば、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、ピバリン酸、カプロン酸、ヘプタン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、クロトン酸、ソルビン酸、マレイン酸、フマル酸などが挙げられるが、とりわけソルビン酸が好適である。かかる脂肪酸の塩としては、ナトリウム塩およびカリウム塩などが挙げられる。

- 25 本発明の点眼剤に使用される脂肪酸またはその塩の配合量は、 $\beta$ 遮断薬の種類によっても異なるが、通常、0.01～10 w/v%程度、好ましくは0.02～5 w/v%、より好ましくは0.04～2 w/v%程度である。 $\beta$ 遮断薬と脂肪酸またはその塩との配合割合は、 $\beta$ 遮断薬1重量に対し、脂肪酸またはその塩は、通常、0.01～10重量比、好ましくは0.05～3重量比、より好ましくは0.1～5重量比である。また、

脂肪酸またはその塩の配合割合は、塩酸カルテオロール 1 モルに対し 0.2～5 モル、好ましくは 0.2～2 モル；マレイン酸チモロール 1 モルに対し 0.2～10 モル、好ましくは 1～5 モル；塩酸ベタキシソロール 1 モルに対し 0.5～10 モル、好ましくは 2～5 モルである。

- 5 本発明の点眼剤の pH は、通常、4.5～8.5、好ましくは 5～8、より好ましくは 6～7 に調整される。

- 本発明の点眼剤は、点眼剤に通常用いられる添加剤、例えば等張化剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン、マンニトール、ソルビトール、ホウ酸、ブドウ糖、プロピレングリコールなど）、緩衝剤（リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、  
10 ホウ酸緩衝液、炭酸緩衝液、クエン酸緩衝液、トリス緩衝液、グルタミン酸、イブシロンアミノカプロン酸など）、保存剤（塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、クロロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エステル類、エデト酸ナトリウム、ホウ酸など）、安定化剤（亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、  
15 エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、アスコルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエンなど）、粘稠剤（メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースなどの水溶性セルロース誘導体、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、マ  
20 クロゴールなど）、pH 調整剤（塩酸、水酸化ナトリウム、リン酸、酢酸など）などを適宜添加してもよい。これら添加剤の添加量は、添加する添加剤の種類、用途などによって異なるが、添加剤の目的を達成し得る濃度を添加すればよく、等張化剤は、通常、浸透圧比が 0.8～1.2 になるように添加する。また、緩衝剤は 0.01～2 w/v% 程度、安定化剤は 0.001～1 w/v% 程度、粘稠剤は 0.001～3 w/v%  
25 程度添加する。

本発明の点眼剤には、本発明の目的を損なわない限り、 $\beta$  遮断薬以外の薬効成分を適宜配合することもできる。

本発明の点眼剤は、通常の点眼剤の製造方法に従って製造すればよく、例えば第 13 改正日本薬局方、製剤総則の点眼剤に記載された方法で製造することがで

きる。

本発明の点眼剤は、 $\beta$ 遮断薬の眼内移行性を亢進し、かつ眼内組織での $\beta$ 遮断薬の貯留性が向上されているため、点眼回数を減少でき、頻回点眼の煩わしさを回避できる。また、該薬物配合量を減量しても、十分な効果が得られる。具体的には、例えば、本発明の塩酸カルテオロール 1 w/v%点眼剤を成人の緑内障の患者に用いる場合、1～3日に1回、1滴程度、好ましくは1日1回、1滴程度点眼すればよい。また、マレイン酸チモロール 0.68 w/v% (チモロールとして 0.5 w/v%) を用いる場合、1日1回、1滴程度点眼すればよい。

#### 図面の簡単な説明

10 図1は、試験例1における、実施例1の点眼剤 (2 w/v%塩酸カルテオロール含有) を点眼した1時間後の房水中の塩酸カルテオロール量を示すグラフである。横軸は被験群を、縦軸は房水中塩酸カルテオロール濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ ) を表す。各値は平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数4) を表す。\*は、スチューデント- $t$ 検定による対照群に対する有意差  $p < 0.05$  を表す。

15 図2は、試験例2における、実施例20の点眼剤 (2 w/v%塩酸カルテオロール含有) を点眼した後の角膜中の塩酸カルテオロール量の経時変化を示すグラフである。横軸は時間 (時) を、縦軸は角膜中塩酸カルテオロール濃度 ( $\mu\text{g/g}$ ) を表す。各値は平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数4) を表す。黒丸は実施例20の点眼剤を、黒四角は実施例20の処方からソルビン酸を除いた点眼剤をそれぞれ点眼した場合を示す。\*\*は、スチューデント- $t$ 検定による対照群に対する有意差  $p < 0.01$  を、\*は  $p < 0.05$  を表す。

25 図3は、試験例2における、実施例20の点眼剤 (2 w/v%塩酸カルテオロール含有) を点眼した後の房水中の塩酸カルテオロール量の経時変化を示すグラフである。横軸は時間 (時) を、縦軸は房水中塩酸カルテオロール濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ ) を表す。各値は平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数4) を表す。黒丸は実施例20の点眼剤を、黒四角は実施例20の処方からソルビン酸を除いた点眼剤をそれぞれ点眼した場合を示す。\*\*は、スチューデント- $t$ 検定による対照群に対する有意差  $p < 0.01$  を、\*は  $p < 0.05$  を表す。

図4は、試験例2における、実施例20の点眼剤 (2 w/v%塩酸カルテオロール

含有) を点眼した後の虹彩・毛様体中の塩酸カルテオロール量の経時変化を示すグラフである。横軸は時間(時)を、縦軸は虹彩・毛様体中塩酸カルテオロール濃度( $\mu\text{g/g}$ )を表す。各値は平均値 $\pm$ 標準偏差(例数4)を表す。黒丸は実施例20の点眼剤を、黒四角は実施例20の処方からソルビン酸を除いた点眼剤をそれぞれ点眼した場合を示す。\*\*は、スチューデント- $t$ 検定による対照群に対する有意差 $p < 0.01$ を、\*は $p < 0.05$ を表す。

図5は、試験例3における、実施例8の点眼剤(0.68 w/v%マレイン酸チモロール含有)を点眼した後の房水中チモロール量の経時変化を示すグラフである。横軸は時間(時)を、縦軸は房水中チモロール濃度( $\mu\text{g/ml}$ )を表す。各値は平均値 $\pm$ 標準偏差(例数5)を表す。黒丸は実施例8の点眼剤を、黒四角は実施例8の処方からソルビン酸を除いた点眼剤の場合を示す。\*\*は、スチューデント- $t$ 検定による対照群に対する有意差 $p < 0.01$ を、\*は $p < 0.05$ を表す。

図6は、試験例3における、実施例8の点眼剤(0.68 w/v%マレイン酸チモロール含有)を点眼した後の角膜中チモロール量の経時変化を示すグラフである。横軸は時間(時)を、縦軸は角膜中チモロール濃度( $\mu\text{g/g}$ )を表す。各値は平均値 $\pm$ 標準偏差(例数5)を表す。黒丸は実施例8の点眼剤を、黒四角は実施例8の処方からソルビン酸を除いた点眼剤の場合を示す。\*\*は、スチューデント- $t$ 検定による対照群に対する有意差 $p < 0.01$ を、\*は $p < 0.05$ を表す。

図7は、試験例3における、実施例8の点眼剤(0.68 w/v%マレイン酸チモロール含有)を点眼した後の虹彩・毛様体中チモロール量の経時変化を示すグラフである。横軸は時間(時)を、縦軸は虹彩・毛様体中チモロール濃度( $\mu\text{g/g}$ )を表す。各値は平均値 $\pm$ 標準偏差(例数5)を表す。黒丸は実施例8の点眼剤を、黒四角は実施例8の処方からソルビン酸を除いた点眼剤の場合を示す。\*\*は、スチューデント- $t$ 検定による対照群に対する有意差 $p < 0.01$ を、\*は $p < 0.05$ を表す。

図8は、試験例4における、実施例2、17、18 および 19 の点眼剤(2 w/v%塩酸カルテオロール)の点眼1時間後の房水中塩酸カルテオロール移行量を示すグラフである。横軸は被検群を、縦軸は房水中塩酸カルテオロール濃度( $\mu\text{g/ml}$ )を表す。各値は平均値 $\pm$ 標準偏差(例数3)を表す。\*は、スチューデント-



t 検定による対照群に対する有意差  $p < 0.05$  を表す。

発明を実施するための最良の形態

本発明を以下の試験例および実施例に従いさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

#### 5 実施例 1. 点眼剤

常法に従い、下記処方の塩酸カルテオロール点眼剤を調製した。

	塩酸カルテオロール	2. 0 g
	ソルビン酸	0. 3 g
	リン酸二水素ナトリウム	0. 1 g
10	塩化ナトリウム	0. 7 g
	塩化ベンザルコニウム	0. 005 g
	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量 100 mL
	pH	7. 0

#### 15 実施例 2.

常法に従い、下記処方の塩酸カルテオロール点眼剤を調製した。

	塩酸カルテオロール	2. 0 g
	ソルビン酸	0. 3 g
	リン酸二水素ナトリウム	0. 1 g
20	塩化ナトリウム	0. 43 g
	塩化ベンザルコニウム	0. 005 g
	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量 100 mL
	pH	7. 0

#### 25 実施例 3.

常法に従い、下記処方の塩酸カルテオロール点眼剤を調製した。

	塩酸カルテオロール	1. 0 g
	ソルビン酸	0. 3 g
	リン酸二水素ナトリウム	0. 1 g

	塩化ナトリウム	0.53 g
	塩化ベンザルコニウム	0.005 g
	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量 100 mL
5	pH	6.5

## 実施例 4.

常法に従い、下記処方 of 塩酸カルテオロール点眼剤を調製した。

	塩酸カルテオロール	2.0 g
	ソルビン酸	0.15 g
10	リン酸二水素ナトリウム	0.1 g
	塩化ナトリウム	0.47 g
	塩化ベンザルコニウム	0.005 g
	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量 100 mL
15	pH	6.5

## 実施例 5.

常法に従い、下記処方 of 塩酸カルテオロール点眼剤を調製した。

	塩酸カルテオロール	2.0 g
	ソルビン酸	0.51 g
20	リン酸二水素ナトリウム	0.1 g
	塩化ナトリウム	0.29 g
	塩化ベンザルコニウム	0.005 g
	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量 100 mL
25	pH	7.0

## 実施例 6.

常法に従い、下記処方 of 塩酸カルテオロール点眼剤を調製した。

	塩酸カルテオロール	0.5 g
	ソルビン酸	0.17 g

	リン酸二水素ナトリウム	0.1 g
	塩化ナトリウム	0.16 g
	塩化ベンザルコニウム	0.005 g
	水酸化ナトリウム	適量
5	滅菌精製水	全量100 mL
	pH	7.0

## 実施例 7.

常法に従い、下記処方の塩酸カルテオロール点眼剤を調製した。

	塩酸カルテオロール	2.0 g
10	ソルビン酸	1.36 g
	リン酸二水素ナトリウム	0.1 g
	塩化ベンザルコニウム	0.005 g
	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量100 mL
15	pH	7.0

## 実施例 8.

常法に従い、下記処方のマレイン酸チモロール点眼剤を調製した。

	マレイン酸チモロール	0.68 g
	ソルビン酸	0.35 g
20	リン酸二水素ナトリウム	0.1 g
	塩化ナトリウム	0.56 g
	塩化ベンザルコニウム	0.005 g
	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量100 mL
25	pH	7.0

## 実施例 9.

常法に従い、下記処方のマレイン酸チモロール点眼剤を調製した。

	マレイン酸チモロール	0.68 g
	ソルビン酸	0.046 g

	リン酸二水素ナトリウム	0. 1 g
	塩化ナトリウム	0. 7 g
	塩化ベンザルコニウム	0. 0 0 5 g
	水酸化ナトリウム	適量
5	滅菌精製水	全量 1 0 0 mL
	p H	6. 5

実施例 10.

常法に従い、下記処方のマレイン酸チモロール点眼剤を調製した。

	マレイン酸チモロール	0. 6 8 g
10	ソルビン酸	0. 1 8 g
	リン酸二水素ナトリウム	0. 1 g
	塩化ナトリウム	0. 6 3 g
	塩化ベンザルコニウム	0. 0 0 5 g
	水酸化ナトリウム	適量
15	滅菌精製水	全量 1 0 0 mL
	p H	6. 5

実施例 11.

常法に従い、下記処方のマレイン酸チモロール点眼剤を調製した。

	マレイン酸チモロール	0. 3 4 g
20	ソルビン酸	0. 3 5 g
	リン酸二水素ナトリウム	0. 1 g
	塩化ナトリウム	0. 3 7 g
	塩化ベンザルコニウム	0. 0 0 5 g
	水酸化ナトリウム	適量
25	滅菌精製水	全量 1 0 0 mL
	p H	7. 0

実施例 12.

常法に従い、下記処方のマレイン酸チモロール点眼剤を調製した。

	マレイン酸チモロール	0. 6 8 g
--	------------	----------

	ソルビン酸	1. 7 6 g
	リン酸二水素ナトリウム	0. 1 g
	塩化ベンザルコニウム	0. 0 0 5 g
	水酸化ナトリウム	適量
5	滅菌精製水	全量 1 0 0 m L
	p H	7. 0

## 実施例 13.

常法に従い、下記処方の塩酸ベタキシロール点眼剤を調製した。

	塩酸ベタキシロール	0. 5 6 g
10	ソルビン酸	0. 9 1 g
	リン酸二水素ナトリウム	0. 1 g
	塩化ベンザルコニウム	0. 0 0 5 g
	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量 1 0 0 m L
15	p H	7. 0

## 実施例 14.

常法に従い、下記処方の塩酸ベタキシロール点眼剤を調製した。

	塩酸ベタキシロール	0. 5 6 g
	ソルビン酸	0. 3 7 g
20	リン酸二水素ナトリウム	0. 1 g
	塩化ナトリウム	0. 5 6 g
	塩化ベンザルコニウム	0. 0 0 5 g
	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量 1 0 0 m L
25	p H	7. 0

## 実施例 15.

常法に従い、下記処方の塩酸ベタキシロール点眼剤を調製した。

	塩酸ベタキシロール	0. 5 6 g
	ソルビン酸	0. 1 8 g

	リン酸二水素ナトリウム	0.1 g
	塩化ナトリウム	0.65 g
	塩化ベンザルコニウム	0.005 g
	水酸化ナトリウム	適量
5	滅菌精製水	全量100 mL
	pH	7.0

## 実施例 16.

常法に従い、下記処方の塩酸ベタキシロール点眼剤を調製した。

	塩酸ベタキシロール	0.56 g
10	ソルビン酸	0.09 g
	リン酸二水素ナトリウム	0.1 g
	塩化ナトリウム	0.7 g
	塩化ベンザルコニウム	0.005 g
	水酸化ナトリウム	適量
15	滅菌精製水	全量100 mL
	pH	7.0

## 実施例 17.

常法に従い、下記処方の塩酸カルテオロール点眼剤を調製した。

	塩酸カルテオロール	2.0 g
20	カプロン酸	0.31 g
	リン酸二水素ナトリウム	0.1 g
	塩化ナトリウム	0.41 g
	塩化ベンザルコニウム	0.005 g
	水酸化ナトリウム	適量
25	滅菌精製水	全量100 mL
	pH	7.0

## 実施例 18.

常法に従い、下記処方の塩酸カルテオロール点眼剤を調製した。

	塩酸カルテオロール	2.0 g
--	-----------	-------

	クロトン酸	0. 2 3 g
	リン酸二水素ナトリウム	0. 1 g
	塩化ナトリウム	0. 4 1 g
	塩化ベンザルコニウム	0. 0 0 5 g
5	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量 1 0 0 m L
	p H	7. 0

## 実施例 19.

常法に従い、下記処方の塩酸カルテオロール点眼剤を調製した。

10	塩酸カルテオロール	2. 0 g
	酪酸	0. 2 4 g
	リン酸二水素ナトリウム	0. 1 g
	塩化ナトリウム	0. 4 g
	塩化ベンザルコニウム	0. 0 0 5 g
15	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量 1 0 0 m L
	p H	7. 0

## 実施例 20. 点眼剤

常法に従い、下記処方の塩酸カルテオロール点眼剤を調製した。

20	塩酸カルテオロール	2. 0 g
	ソルビン酸	0. 3 g
	リン酸二水素ナトリウム	0. 1 g
	塩化ナトリウム	0. 7 g
	水酸化ナトリウム	適量
25	滅菌精製水	全量 1 0 0 m L
	p H	7. 0

## 試験例 1. 白色家兎における塩酸カルテオロールの眼内移行性試験

## (実験方法)

雄性白色家兎に実施例 1 の点眼剤 50  $\mu$ l を単回点眼した。点眼 1 時間後に家

兎を屠殺、房水を採取し、房水中の塩酸カルテオロール濃度を測定した。対照として、実施例 1 の処方からソルビン酸を除いた点眼剤を調製し、同様に家兎に点眼し、房水中の塩酸カルテオロール濃度を測定した。

(実験結果)

- 5      その結果を図 1 に示す。房水中の塩酸カルテオロール量は、ソルビン酸を配合した点眼剤では、ソルビン酸を配合していない点眼剤と比較して、約 3 倍であった。

この結果は、塩酸カルテオロールの点眼剤にソルビン酸を配合すると、塩酸カルテオロールの眼内移行性が亢進されることを示すものである。

- 10     試験例 2. 有色家兎眼内組織における塩酸カルテオロールの貯留性試験

(実験方法)

- 15     雄性有色ダッチ種家兎に実施例 20 の点眼剤 50  $\mu$ l を単回点眼した。点眼 0.5、1、2、4、6、12 および 24 時間後に家兎を屠殺、房水を採取後、角膜および虹彩・毛様体を摘出し、角膜、房水および虹彩・毛様体中の塩酸カルテオロール濃度を測定した。対照として、実施例 20 の処方からソルビン酸を除いた点眼剤を調製し、同様に家兎に点眼し、角膜、房水および虹彩・毛様体中の塩酸カルテオロール濃度を測定した。

(実験結果)

- 20     (1) 角膜中の塩酸カルテオロール濃度の経時的変化を図 2 に示すが、ソルビン酸を配合した処方では、対照としたソルビン酸を配合していない処方と比較して、角膜中からの塩酸カルテオロールの消失が遅延し、全ての時点で高濃度であった。ソルビン酸配合処方の角膜中薬物濃度－時間下曲線 (AUC) は、対照と比較して、約 1.9 倍改善された。

- 25     (2) 房水中の塩酸カルテオロール濃度の経時的変化量を図 3 に示すが、角膜と同様、ソルビン酸を配合した処方では、対照としたソルビン酸を配合していない処方と比較して、房水からの塩酸カルテオロールの消失が遅延し、全ての時点で高濃度であった。ソルビン酸配合処方の房水中薬物濃度－時間下曲線は、対照と比較して約 2.1 倍改善された。

- (3) 虹彩・毛様体中の塩酸カルテオロール濃度の経時的変化量を図 4 に示す



が、ソルビン酸を配合した処方では、対照としたソルビン酸を配合していない処方と比較して、虹彩・毛様体中の塩酸カルテオロール濃度は高濃度で維持された。ソルビン酸配合処方の虹彩・毛様体中薬物－時間下曲線は、対照と比較して、約 3.6 倍改善された。

- 5      これらの結果は、塩酸カルテオロールの点眼剤にソルビン酸を配合すると、眼内組織で塩酸カルテオロールが高濃度で維持され、かつ各組織からの消失も遅延するため、眼内組織での塩酸カルテオロールの貯留性が向上されることを示すものである。

### 試験例 3. 白色家兎におけるマレイン酸チモロールの眼内移行性試験

#### 10      (実験方法)

- 雄性白色家兎に実施例 8 の点眼剤 50  $\mu$ l を単回点眼した。点眼 15 分、30 分、1 時間および 3 時間後に家兎を屠殺した。房水を採取後、角膜および虹彩・毛様体を摘出し、房水、角膜および虹彩・毛様体中チモロール濃度を測定した。対照として、0.5%チモプトール点眼液（萬有製薬株式会社製）を、同様に家兎に点
- 15      眼し、房水、角膜および虹彩・毛様体中チモロール濃度を測定した。

#### (実験結果)

- (1) チモロールの房水中濃度－時間曲線を図 5 に示す。ソルビン酸を配合した処方の点眼 15 分および 30 分後の房水中チモロール濃度は、それぞれ、対照の約 3.6 倍、約 3.8 倍高い値となった。また、ソルビン酸配合処方のチモロール濃
- 20      度は、対照と比較して、全ての時点で高濃度となり、房水中薬物濃度－時間曲線下面積 (AUC) は約 2.2 倍改善された。

- (2) チモロールの角膜中濃度－時間曲線を図 6 に示す。ソルビン酸を配合した処方の点眼 15 分および 30 分後の角膜中チモロール濃度は、それぞれ、対照の約 2.9 倍、約 3.6 倍高い値となった。また、房水中薬物濃度と同様に、ソルビン
- 25      酸配合処方の角膜中チモロール濃度は、対照と比較して、各時点とも高濃度を維持し、角膜中薬物濃度－時間曲線下面積は約 2.4 倍改善された。

- (3) チモロールの虹彩・毛様体中濃度－時間曲線を図 7 に示す。ソルビン酸を配合した処方の点眼 15 分および 30 分後の虹彩・毛様体中チモロール濃度は、それぞれ、対照の約 3.1 倍、約 3.4 倍高い値となった。また、房水および角膜中

薬物濃度と同様に、ソルビン酸配合処方虹彩・毛様体中チモロール濃度は、対照と比較して、各時点とも高濃度となり、虹彩・毛様体中薬物濃度－時間曲線下面積は約 2.1 倍改善された。

これらの結果は、マレイン酸チモロール点眼剤にソルビン酸を配合すると、点眼直後から、房水、角膜および虹彩・毛様体へのマレイン酸チモロールの移行性が亢進されることを示す。また、対照とした 0.5%チモプトール点眼液（萬有製薬株式会社製）と比較して、マレイン酸チモロールの眼内組織濃度は、各測定時間で高濃度を維持したことから、マレイン酸チモロールの眼内組織貯留性も改善されることを示す。

#### 10 試験例 4. 塩酸カルテオロールの眼内移行性におよぼす飽和あるいは不飽和脂肪酸の影響

##### （実験方法）

15 雄性白色家兎に実施例 2（不飽和脂肪酸、ソルビン酸配合処方）、実施例 17（飽和脂肪酸、カプロン酸配合処方）、実施例 18（不飽和脂肪酸、クロトン酸配合処方）、実施例 19（飽和脂肪酸、酪酸配合処方）で調製した点眼剤 50  $\mu$ l を単回点眼した。点眼 1 時間後に家兎を屠殺し、房水を採取し、房水中の塩酸カルテオロール濃度を測定した。対照として、実施例 2 からソルビン酸を除いた点眼剤を調製し、同様に家兎に点眼し、房水中塩酸カルテオロール濃度を測定した。

##### （実験結果）

20 結果を図 8 に示す。点眼 1 時間後の房水中塩酸カルテオロール濃度は、対照とした脂肪酸を配合していない点眼剤と比較して、ソルビン酸配合処方で約 2.1 倍、カプロン酸配合処方で約 2.8 倍、クロトン酸配合処方で約 1.8 倍、酪酸配合処方で約 2 倍移行した。

25 これらの結果は、塩酸カルテオロール点眼剤に飽和あるいは不飽和脂肪酸を配合することにより、塩酸カルテオロールの眼内移行性が亢進されることを示す。

#### 試験例 5. 塩酸ベタキシロールの眼内移行性におよぼすソルビン酸の影響

##### （実験方法）

雄性白色家兎に実施例 13（塩酸ベタキシロール：ソルビン酸＝1：2，モル比）、実施例 14（塩酸ベタキシロール：ソルビン酸＝1：5，モル比）で調製し

た点眼剤 50  $\mu$ l を単回点眼した。点眼 1 時間後に家兎を屠殺し、房水を採取し、房水中の塩酸ベタキソロール濃度を測定した。対照として、実施例 13 からソルビン酸を除いた点眼剤を調製し、同様に家兎に点眼し、房水中塩酸ベタキソロール濃度を測定した。

5 (実験結果)

- 点眼 1 時間後の房水中塩酸ベタキソロール濃度は、実施例 13 の点眼剤で  $2.57 \pm 1.45 \mu\text{g/ml}$  (例数 3)、実施例 14 の点眼剤で  $2.89 \pm 0.75 \mu\text{g/ml}$  (例数 4) となり、対照としたソルビン酸を配合していない点眼剤の  $1.16 \pm 0.45 \mu\text{g/ml}$  (例数 4) と比較して、それぞれ、約 2.2 倍、約 2.5 倍移行した。この結果は、塩酸ベ  
10 タキソロール点眼剤にソルビン酸を配合することにより、塩酸ベタキソロールの眼内移行性が亢進されることを示す。

産業上の利用可能性

- 本発明の点眼剤は、 $\beta$  遮断薬の眼内移行性が亢進され、かつ眼内組織での  $\beta$  遮断薬の貯留性が向上されるため、点眼回数を減少でき、頻回点眼の煩わしさを回  
15 避できる有用な点眼剤である。また、 $\beta$  遮断薬配合量を減じても十分な眼圧降下作用が得られる有用な点眼剤である。

本発明は、日本で出願された平成 9 年特許願第 302802 号および平成 10 年特許願 250009 号を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

## 請求の範囲

1.  $\beta$  遮断薬および  $C_3 \sim C_7$  脂肪酸またはその塩を含有してなる点眼剤。
2.  $\beta$  遮断薬がカルテオロールまたはその塩である請求項 1 記載の点眼剤。
3.  $\beta$  遮断薬がチモロールまたはその塩である請求項 1 記載の点眼剤。
- 5 4.  $\beta$  遮断薬がベタキソロールまたはその塩である請求項 1 記載の点眼剤。
5.  $C_3 \sim C_7$  脂肪酸が不飽和脂肪酸である請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の点眼剤。
6.  $C_3 \sim C_7$  脂肪酸が  $C_6$  不飽和脂肪酸である請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の点眼剤。
- 10 7.  $C_6$  不飽和脂肪酸がソルビン酸である請求項 6 記載の点眼剤。
8.  $\beta$  遮断薬を含有する点眼剤に  $C_3 \sim C_7$  脂肪酸またはその塩を配合することにより、 $\beta$  遮断薬の眼内移行性を亢進し、眼内組織での  $\beta$  遮断薬の貯留性を向上させる方法。

図 1

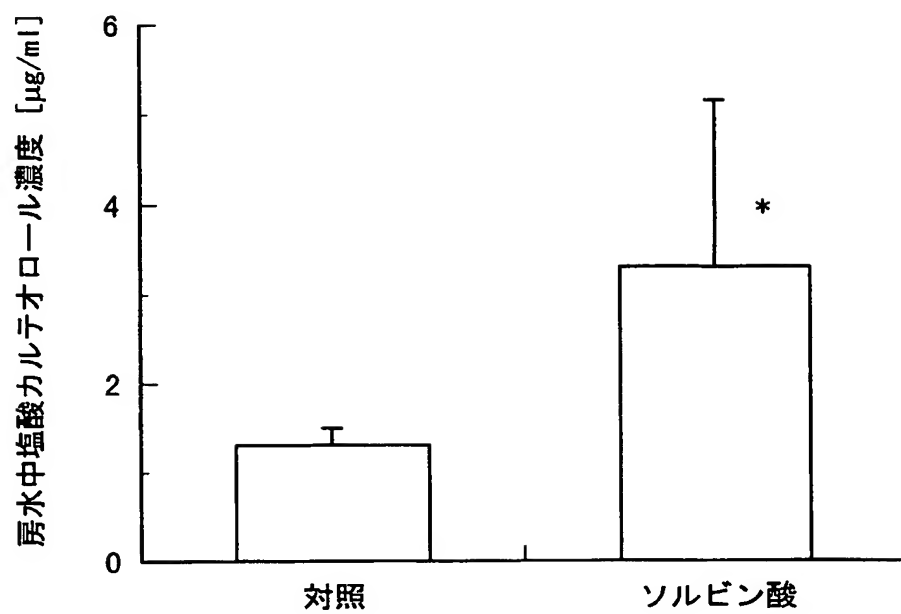


図 2

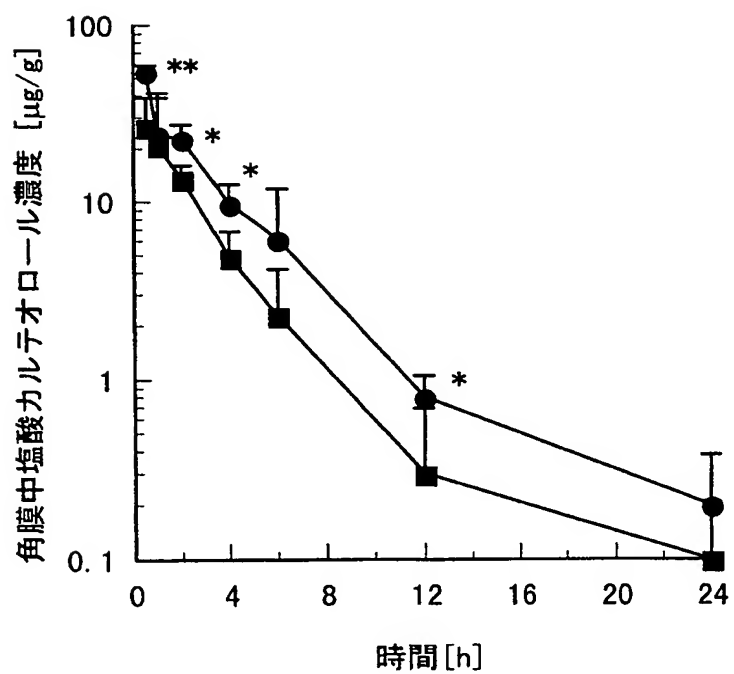


図 3

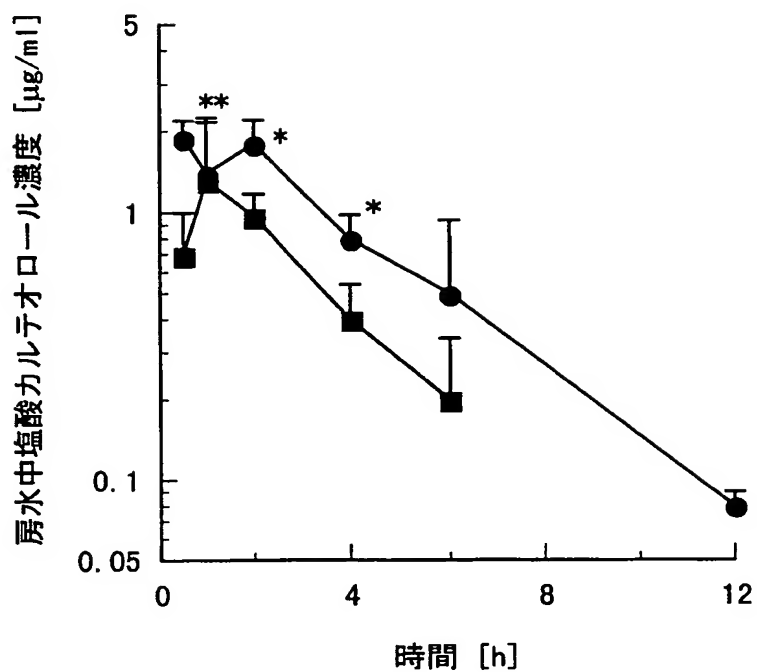


図 4

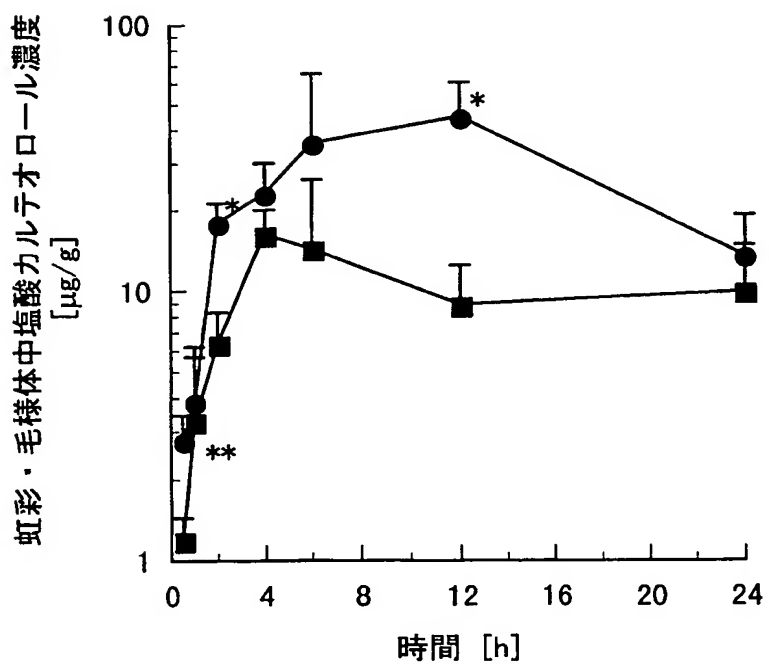


図 5

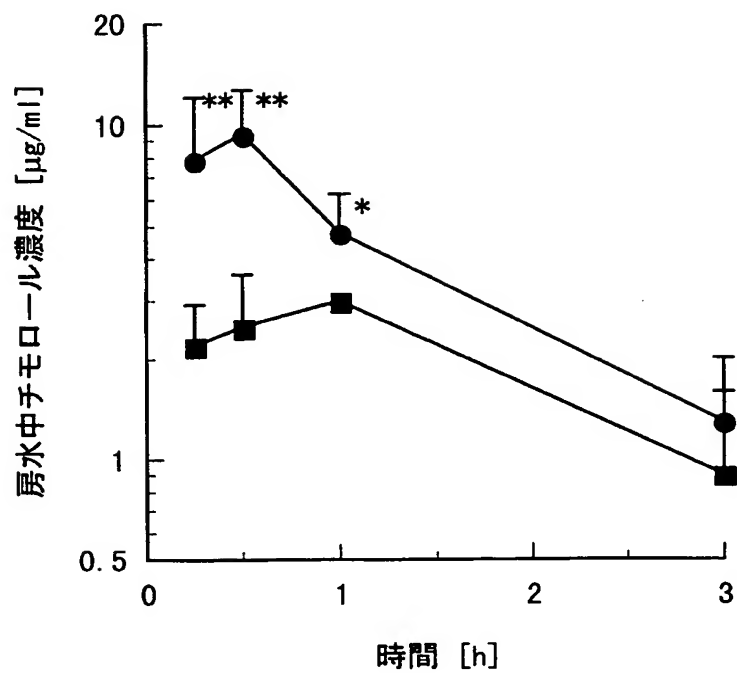


図 6

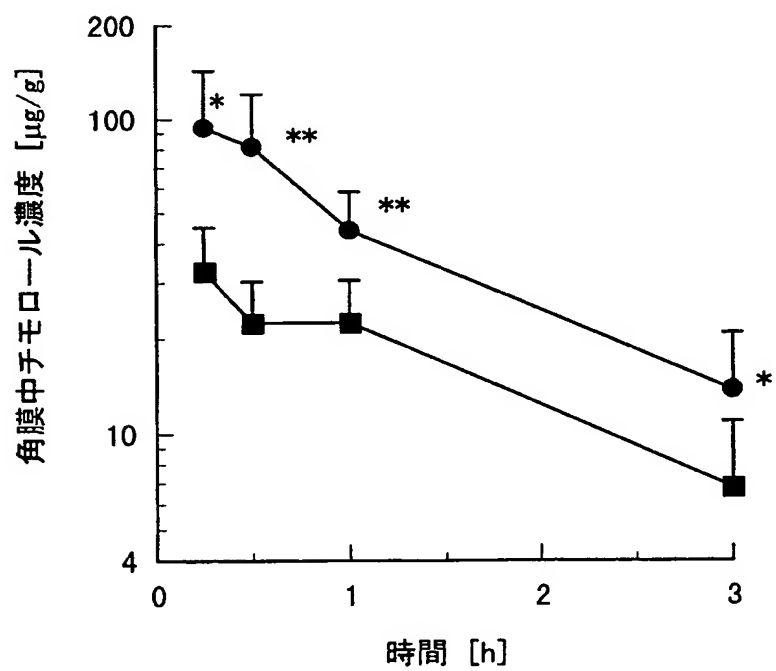


図 7

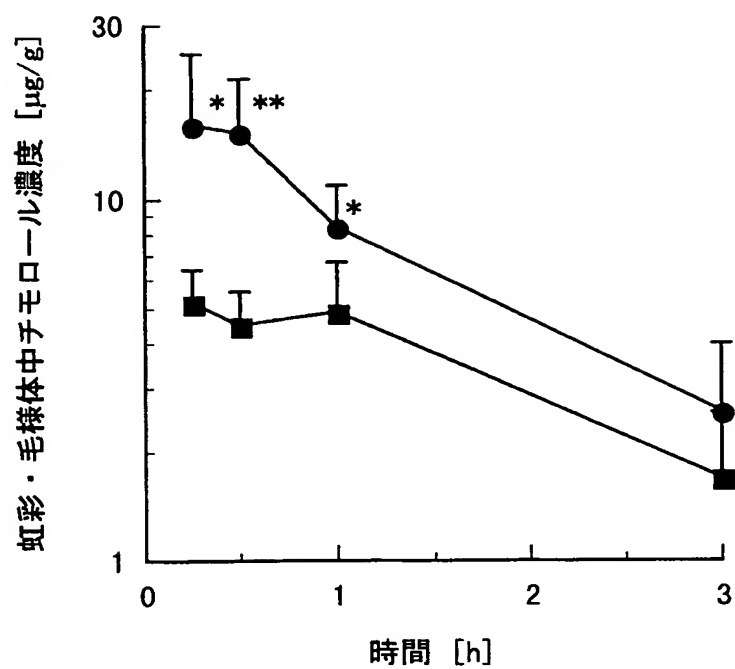
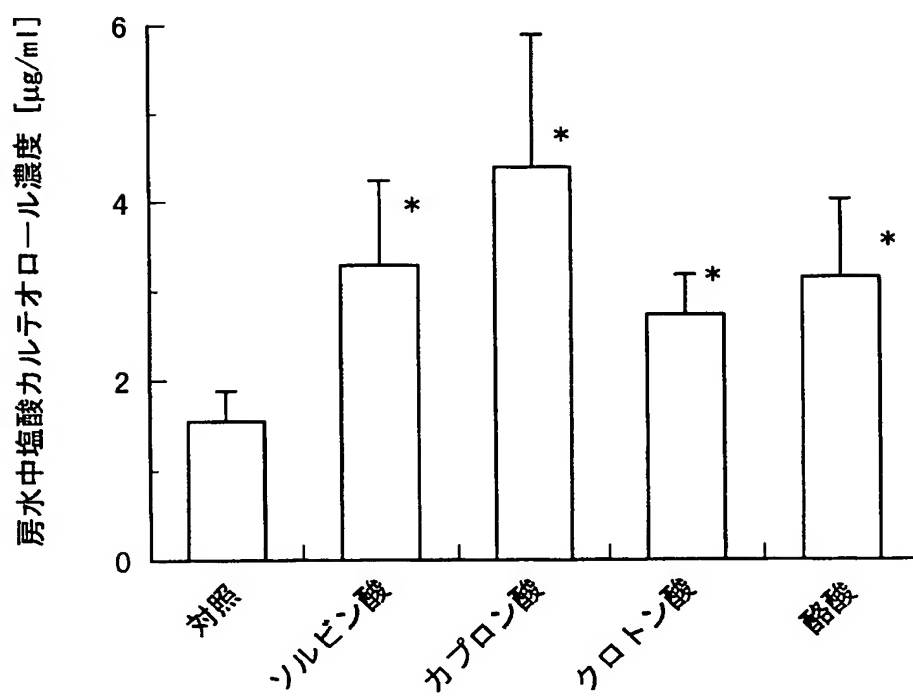


図 8





## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04965

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>6</sup> A61K9/08, 47/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>6</sup> A61K9/08, 47/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 95/20378, A1 (Arukun Laboratories Inc.), 3 August, 1995 (03. 08. 95) & AU, 9516074, A & US, 5554367, A & EP, 741563, A & JP, 9-505604, A	1-7
A	JP, 6-211694, A (Arukun Laboratories Inc.), 2 August, 1994 (02. 08. 94) & AU, 9344401, A & EP, 590786, A	1-7
A	WO, 94/4134, A1 (Leiras OY), 3 March, 1994 (03. 03. 94) & AU, 9347117, A & EP, 655911, A & US, 5767143, A & JP, 8-500354, A	1-7
A	WO, 91/4752, A1 (Egerer Ido), 18 April, 1991 (18. 04. 91) & AT, 8902298, A & AU, 9065174, A & EP, 494910, A & JP, 5-502439, A & US, 5434187, A	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
2 February, 1999 (02. 02. 99)

Date of mailing of the international search report  
9 February, 1999 (09. 02. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/JP98/04965****C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 63-301822, A (Eisai Co., Ltd.), 8 December, 1988 (08. 12. 88) (Family: none)	1-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>8</sup> A 61 K 9/08, 47/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>8</sup> A 61 K 9/08, 47/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 95/20378, A1 (アルコン ラボラトリーズ, インコーポレーテッド), 3日. 8月. 1995 (03. 08. 95) &AU, 9516074, A &US, 5554367, A &EP, 741563, A &JP, 9-505604, A	1~7
A	JP, 6-211694, A (アルコン ラボラトリーズ, インコーポレーテッド), 2日. 8月. 1994 (02. 08. 94) &AU, 9344401, A &EP, 590786, A	1~7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02. 02. 99

国際調査報告の発送日

09.02.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

星野 紹英

印

4 C

8 2 1 7

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 94/4134, A1 (レイラス オイ), 3日. 3月. 1 994 (03. 03. 94) &AU, 9347117, A &EP, 655911, A &US, 5767143, A &JP, 8-500354, A	1~7
A	WO, 91/4752, A1 (エーゲラー, イード), 18日. 4月. 1991 (18. 04. 91) &AT, 8902298, A &AU, 9065174, A &EP, 494910, A &JP, 5-502439, A &US, 5434187, A	1~7
A	JP, 63-301822, A (エーザイ株式会社), 8日. 12 月. 1988 (08. 12. 88) ファミリーなし	1~7